

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Sargassum* sp.

2.1.1 Deskripsi *Sargassum* sp.

Rumput laut adalah makroalga yang umumnya hidup di habitat laut. Bagian-bagian tumbuhan ini disebut *thallus*, bentuk *thallus* bulat seperti tabung, bulat seperti kantong, pipih dan lain sebagainya (Suparmi dan Sahri, 2009). Rumput laut mengandung komponen senyawa yang bermanfaat bagi kehidupan manusia. Tumbuhan ini mempunyai senyawa koloid yang disebut fikokoloid diantaranya alginat, agar, dan karaginan (Merdekawati dan Susanto, 2009). Disamping senyawa koloid, rumput laut juga mengandung karotenoid, serat, protein, asam lemak esensial, vitamin dan mineral (Patra *et al.*, 2008).

Penyebaran rumput laut di dunia cukup banyak yakni sekitar 1800 jenis (Supirman *et al.* 2013). Klasifikasi rumput laut berdasarkan kandungan pigmen terdiri dari 4 kelas, yaitu rumput laut hijau (*Chlorophyta*), rumput laut merah (*Rhodophyta*), rumput laut pirang (*Chrysophyta*), dan rumput laut cokelat (*Phaeophyta*). Karakteristik rumput laut cokelat memiliki warna hijau zaitun hingga warna cokelat gelap, karena kandungan pigmen fukosantin. Genus yang memiliki warna cokelat pada kelompok ini adalah *Sargassum* sp. (Suparmi dan Sahri, 2009).

Sargassum sp. merupakan bagian dari kelompok rumput laut cokelat (*Phaeophyceae*) dan genus terbesar dari famili *Sargassaceae*. Klasifikasi rumput laut *Sargassum* sp. menurut Anggadiredja *et al.* (2006), adalah sebagai berikut :

Phylum	: Phaeophyta
Kelas	: Phaeophyceae
Ordo	: Fucales
Famili	: Sargassaceae
Genus	: <i>Sargassum</i>
Spesies	: <i>Sargassum</i> sp.



Gambar 1. *Sargassum* sp.

Ciri umum *Sargassum* sp. berwarna coklat, berbentuk *thallus* umumnya silindris serta ada yang pipih, panjang 3 meter hingga 7 meter, memiliki banyak cabang, bentuk daunnya melebar, memiliki gelembung udara yang disebut *bladder* yang berfungsi untuk mempertahankan cabang-cabang *thallus* terapung mendekati permukaan air untuk mendapatkan intensitas cahaya. *Sargassum* sp. memiliki batang yang fleksibel yang bermanfaat untuk menahan diri dari gelombang air laut. Untuk menemukan *Sargassum* sp. bisa didapatkan di perairan yang memiliki salinitas, temperatur, dan intensitas cahaya yang cukup. *Sargassum* sp. juga dapat ditemukan pada perairan laut yang memiliki terumbu karang. Kadar salinitas optimal yang dibutuhkan oleh rumput laut yaitu 30-35/mil, temperatur yang baik yaitu 25-29°C, sedangkan kedalaman minimal berkisar 0,2-0,4 meter (Nugroho, 2010). *Sargassum* sp. membutuhkan intensitas cahaya matahari yang cukup untuk berfotosintesis agar menghasilkan klorofil (Kadi, 2005). *Sargassum* sp. memiliki beberapa pigmen yang bervariasi. Komposisi dari pigmen penyusun *Sargassum* sp. meliputi fukosantin $\pm 21,80-73,05\%$, klorofil a berkisar antara 0,73-54,96%, klorofil c berkisar 0,28-1,09% dan karoten sebesar 0,38% (Resita *et al.*, 2010).

Sargassum sp. memiliki potensi pemanfaatan yang luas dalam bidang pangan maupun kesehatan. *Sargassum* sp. merupakan sumber nutrisi yang baik, seperti karbohidrat, mineral, protein, asam amino esensial (arginin, triptofan, dan

fenilalanin), betakaroten, dan vitamin (Kumar *et al.*, 2015). *Sargassum* sp. mengandung alginat, vitamin C, vitamin E (α -tokoferol), mineral, karotenoid, klorofil, florotanin, polisakarida sulfat, asam lemak, dan asam amino. Tumbuhan ini memiliki potensi dalam penyembuhan penyakit kantung kemih, gondok, kolesterol, digunakan sebagai kosmetik, sumber alginat, dan antioksidan (Matanjun *et al.*, 2008).

Selain mengandung sumber nutrisi yang melimpah, *Sargassum* sp. juga merupakan sumber dari senyawa bioaktif yang kaya akan manfaat diantaranya senyawa alkaloid, flavonoid, fenolik, tanin, fenol hidrokuinon, triterpenoid dan steroid. Komponen fenolik berperan mencegah terbentuknya radikal bebas yang dapat merusak struktur sel, karena aktivitas antioksidannya yang dapat menghambat proses oksidasi lipid dengan menyumbangkan atom hidrogen kepada radikal bebas (Septiana dan Asnani, 2012). Jenis komponen fenolik yang banyak terkandung dalam *Sargassum* sp. adalah florotanin yang berkisar 0,74% sampai 5,06% (Samee *et al.*, 2009).

2.1.2 Senyawa Bioaktif *Sargassum* sp.

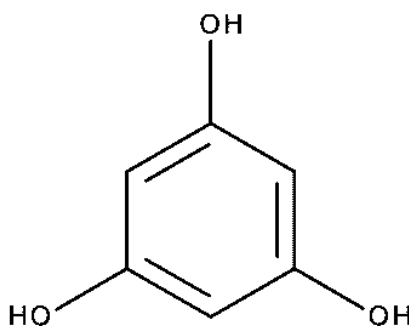
Senyawa aktif metabolit sekunder yang terdapat pada rumput laut terus dikembangkan dan dimanfaatkan keberadaannya dalam bidang pangan. Selain itu juga terdapat kandungan antioksidan sebagai *scavenger* radikal bebas. Beberapa senyawa bioaktif yang terkandung dalam *Sargassum* sp. adalah flavonoid, florotanin, fukosantin, saponin, dan terpenoid (Samee *et al.*, 2009; Septiana dan Asnani, 2012).

2.1.2.1 Polifenol

Polifenol merupakan senyawa yang memiliki ciri khas yakni banyak terdapat gugus fenol dalam molekulnya (Suoth *et al.*, 2013). Secara umum, senyawa fenolik terdiri atas cincin aromatik yang mengikat satu atau lebih gugus

hidroksil. Senyawa ini memiliki berbagai macam struktur dan fungsi yang berbeda. (Suryanto *et al.*, 2011). Polifenol adalah metabolit sekunder yang paling umum terdapat pada tumbuhan darat dan rumput laut. Polifenol pada tumbuhan darat berasal dari asam galia dan asam ellagic. Sedangkan polifenol pada rumput laut berasal dari florogusinol (1,3,5-*trihydroxybenzene*) (Lee and Jeon, 2013).

Polifenol terbentuk oleh polimerisasi unit monomer, membentuk sebuah kelompok heterogen yang sangat bervariasi dalam bentuk dan derajat polimerisasi (Wang *et al.*, 2009). Kemampuan polifenol dalam tubuh yaitu sebagai antioksidan yang melawan radikal bebas. Manfaat senyawa polifenol adalah sebagai agen antioksidan, perlindungan dari radiasi, antibiotik, antiinflamasi, antialergi, antibakterial dan antidiabetes (Holdt and Kraan, 2011).



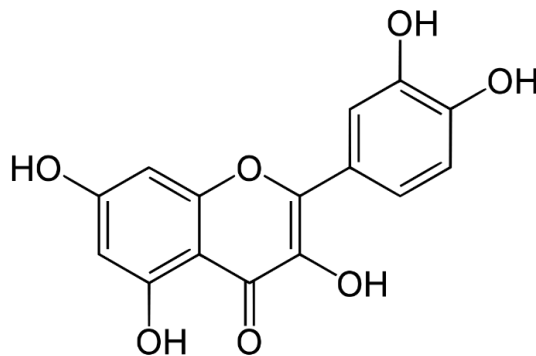
Gambar 2. Struktur Kimia Florogusinol

2.1.2.2 Flavonoid

Flavonoid termasuk dalam golongan fenol dengan struktur difenilpropan ($C_6-C_3-C_6$), terdiri dari dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh 3 atom karbon yang termasuk lingkaran heterosiklik (Suryanto *et al.*, 2011). Flavonoid terdiri atas antosianidin, flavonol, flavone, flavanone, dan isoflavon. Senyawa golongan flavonol terdiri atas quersetin, kaempferol, myricetin, sedangkan dari golongan flavone terdiri atas apigenin dan luteloin. Flavonoid merupakan senyawa fenolik

alam yang terdapat pada tumbuhan. Senyawa ini dapat ditemukan pada batang, daun, bunga, dan buah (Adlhani, 2014).

Flavonoid berperan dalam memproduksi pigmen berwarna kuning, merah, atau biru pada bunga. Flavonoid larut dalam pelarut polar, karena memiliki gugus hidroksil yang tidak tersubstitusi. Pelarut polar yang digunakan untuk mengekstrak flavonoid dari jaringan tumbuhan dapat menggunakan etanol, metanol, etilasetat, atau campuran dari pelarut tersebut (Rijke, 2005). Bharadwaj *et al.* (2017), turunan flavonoid ditemukan yaitu quersetin dari ekstrak *Sargassum wightii* yang berpotensi sebagai antimikroba dan antioksidan. Flavonoid memiliki sifat antioksidan yang berperan mencegah radikal bebas untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektivitas vitamin C, antiinflamasi dan sebagai antibiotik (Setiawati dan Crisnaningtyas, 2013).



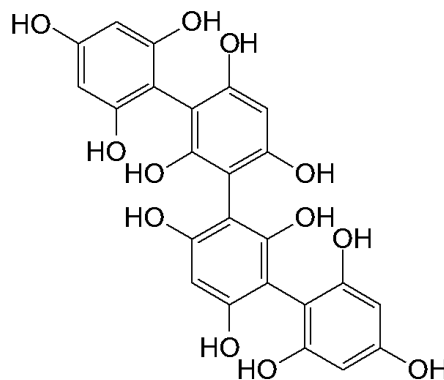
Gambar 3. Struktur Kimia Quersetin

2.1.2.3 Tanin

Tanin merupakan senyawa metabolit aktif sekunder yang terdiri dari senyawa fenolik yang sulit dipisahkan dan sukar mengkristal. Tanin dibagi menjadi dua kelompok yaitu tanin yang mudah terhidrolisis dan tanin terkondensasi. Tanin yang mudah terhidrolisis merupakan polimer *gallic* atau *gallic acid* yang berikatan ester dengan sebuah molekul gula, sedangkan tanin terkondensasi adalah polimer senyawa flavonoid dengan ikatan karbon. Tanin terdiri dari komponen zat-zat

kompleks yang dapat dijumpai pada tumbuh-tumbuhan, terdapat pada bagian kulit kayu, batang, daun, dan buah-buahan (Jayanegara dan Sofyan, 2008).

Florotanin adalah turunan senyawa tanin melalui polimerisasi floroglusinol (1,3,5-trihydroxybenzene) dan memiliki kompleksitas dan variabilitas struktur yang tinggi karena polimerisasi (Kirke *et al.*, 2016). Florotanin adalah kelompok senyawa fenolik yang ditemukan pada beberapa famili *Alariceae*, *Fucaceae*, dan *Sargassaceae* (Firdaus, 2011). Studi tentang florotanin secara luas dilaporkan memberikan manfaat potensial dalam bidang kesehatan sebagai antidiabetes (Lee and Jeon, 2013). Senyawa tanin berfungsi sebagai penghambat α -amilase dan α -glukosidase yang bermanfaat untuk menunda absorpsi glukosa setelah makan sehingga menghambat kondisi hiperglikemia postprandial (Eryuda dan Soleha, 2016).



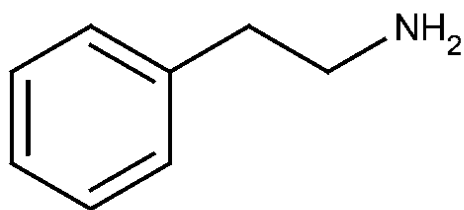
Gambar 4. Struktur Kimia Florotanin

2.1.2.4 Alkaloid

Alkaloid merupakan senyawa organik yang mempunyai satu atau lebih atom nitrogen biasanya dalam gabungan dan sebagian dari sistem siklik. Atom nitrogen yang terkandung dalam alkaloid bersifat basa dan merupakan bagian dari cincin heterosiklik. Ciri-ciri alkaloid yaitu tidak berwarna, kebanyakan berbentuk kristal dan sedikit yang berupa cairan (Adlhani, 2014). Alkaloid merupakan salah satu metabolit sekunder yang dihasilkan tumbuhan, dapat dijumpai pada bagian-

bagian tumbuhan yaitu pada daun, ranting, biji, dan kulit batang (Aksara *et al.*, 2013).

Turunan senyawa alkaloid yang terdapat pada *Sargassum* sp. yaitu alkaloid *phenylethylamine* (Percot *et al.*, 2009). *Phenylethylamine* adalah amina aromatik dimana sebuah sisi rantai *ethylamine* melekat pada cincin benzena. *Phenylethylamine* merupakan prekursor dari banyak senyawa alami dan sintesis. Struktur *phenylethylamine* memungkinkan terjadinya pergantian di cincin aromatik, karbon α dan β , dan terminal gugus amino (Güven *et al.*, 2010). Alkaloid yang terkandung dalam beberapa spesies tanaman dapat meniru aksi insulin dengan meningkatkan penyerapan glukosa pada adiposit dan miosit, serta menurunkan hiperglikemia dan memperbaiki toleransi glukosa pada tikus diabetes melitus (Paoli *et al.*, 2015).

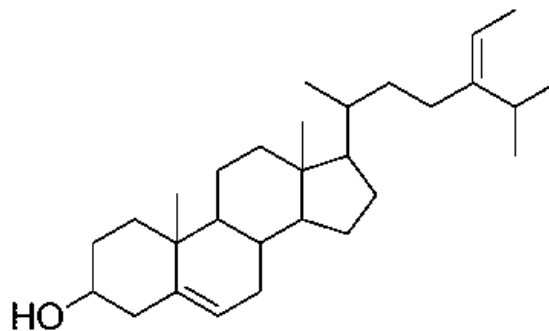


Gambar 5. Struktur Kimia *Phenylethylamine*

2.1.2.5 Steroid

Steroid terdapat pada tumbuhan dan hewan, merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder (Adlhani, 2014). Steroid pada tumbuhan berupa alkohol dengan gugus hidroksil pada C₃ dan memiliki satu atau dua atom tambahan. Steroid tidak larut air namun larut dalam hampir semua pelarut organik. Steroid yang umum terdapat pada tanaman dikenal dengan fitosterol terdiri atas stigmasterol, β -sitosterol dan campesterol (Subekti *et al.*, 2006).

Fukosterol adalah jenis fitosterol yang terdapat pada bagian akar *Sargassum fusiforme*. Fukosterol dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan, antidiabetes, antiobesitas dan antiinflamasi (Zhen *et al.*, 2015). Steroid yang diberikan pada tikus diabetes melitus yang diinduksi oleh epinefrin dapat menghambat peningkatan kadar glukosa darah dan aktivitas glikogenesis (Abdul *et al.*, 2015).



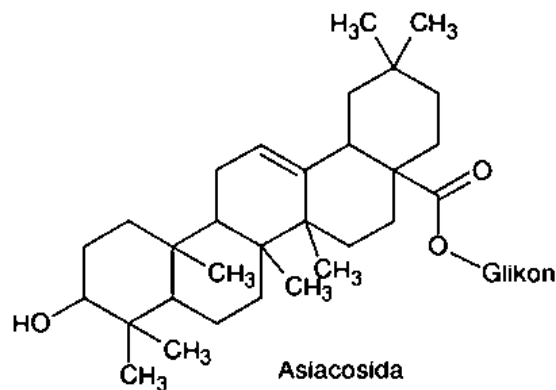
Gambar 6. Struktur Kimia Fukosterol

2.1.2.6 Saponin

Saponin merupakan senyawa glikosida metabolit sekunder yang banyak terdapat di alam. Terdiri dari gugus gula yang berikatan dengan aglikon atau sapogenin. Adanya senyawa saponin dapat diketahui keberadaannya, dengan karakteristik berupa busa ketika direaksikan menggunakan air dengan cara dikocok. Busa yang terdapat pada saponin timbul karena adanya kombinasi struktur penyusunnya antara rantai sapogenin nonpolar dan rantai samping polar yang larut dalam air (Jaya, 2010). Saponin memiliki glikosil yang berfungsi sebagai gugus polar dan gugus steroid dan triterpenoid sebagai gugus nonpolar (Sangi *et al.*, 2008).

Hasil uji fitokimia *Sargassum duplicatum* memiliki kandungan saponin triterpenoid. Saponin memiliki kemampuan melawan kolesterol di usus besar sebelum terserap kedalam darah, dalam aktifitas sehari-hari saponin digunakan

sebagai pembersih dan antiseptik (Adlhani, 2014). Dalam bidang kesehatan, saponin dapat memberikan efek hipoglikemik secara signifikan pada tikus diabetes melitus yang diinduksi streptozotocin (Meliani *et al.*, 2011).



Gambar 7. Struktur Kimia Saponin Triterpenoid

2.1.3 Senyawa Bioaktif *Sargassum* sp. sebagai Agen Antihiperglikemik

Polifenol memiliki aktivitas antioksidan yang berperan sebagai *scavenger* radikal bebas dan antihiperglikemik (Lee and Jeon, 2013). Park *et al.* (2015), mengatakan polifenol pada *Sargassum* sp. mampu menurunkan resistensi insulin dan meningkatkan sensitifitas insulin tikus diabetes melitus tipe 2. Sedangkan Firdaus (2011) mengatakan bahwa konsumsi harian polifenol yang dibutuhkan tubuh manusia normal dalam sehari sebanyak 1000-1500 mg/kg BB. Motshakeri *et al.* (2013), melaporkan bahwa ekstrak *Sargassum* sp. pada dosis 300 mg/Kg BB dapat menurunkan kadar glukosa darah darah tikus diabetes melitus tipe 2.

Polifenol di usus halus dapat menghambat aktivitas enzim α -amilase yang berperan dalam memecah pati menjadi karbohidrat dan enzim α -glukosidase yang mengkonversi karbohidrat menjadi glukosa untuk disalurkan kedalam sel melalui sirkulasi darah setelah mengkonsumsi makanan untuk menurunkan kadar glukosa darah. Penghambatan aktivitas α -glukosidase dan protein tirosin fosfatase 1B akan menyebabkan penurunan kadar glukosa darah dan peningkatan aksi insulin

(Sharifuddin *et al.*, 2015). Polifenol juga dapat meningkatkan sensitifitas insulin dengan mengaktifkan *5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) pada otot rangka dengan meningkatkan transporter glukosa 4 (GLUT4) dan hati dengan menurunkan glukoneogenesis serta memiliki efek anti-inflamasi (Kim *et al.*, 2016). Peningkatan aksi insulin terhadap jaringan ini dapat menurunkan resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2.

Peranan polifenol pada perkembangan penyakit hiperglikemia juga dapat menghambat pembentukan AGE dan aktivitas aldosis reduktase. Aldosis reduktase adalah enzim penting untuk pengaturan jalur poliol yang terlibat dalam patogenesis berbagai komplikasi vaskular terkait diabetes melitus karena peningkatan konsentrasi sorbitol (gula alkohol) dan *reactive oxygen species* (ROS). Hiperaktifasi jalur poliol karena hiperglikemia menyebabkan akumulasi AGE dalam jaringan, menyebabkan pengembangan komplikasi seperti retinopati dan nefropati (Shariffudin *et al.*, 2015).

Agen antihiperglikemik berikutnya adalah flavonoid yang diketahui dapat menangkap radikal bebas atau berfungsi sebagai antioksidan alami (Lugasi *et al.*, 2003). Aktivitas antioksidan yang diperankan oleh flavonoid untuk menangkap dan menetralkan radikal bebas seperti *reactive oxygen species* (ROS). Dalam pembentukan ROS, oksigen akan berikatan dengan elektron bebas yang lepas karena rantai elektron rusak, flavonoid akan menyumbangkan atom hidrogennya. Flavonoid akan teroksidasi dan berikatan dengan radikal bebas sehingga radikal bebas akan menjadi senyawa yang lebih stabil. Flavonoid mampu memperbaiki morfologi sel pankreas sebagai agen antidiabetes (Sandhar *et al.*, 2011). Sejumlah studi telah dilakukan untuk menunjukkan efek hipoglikemia dari flavonoid dengan menggunakan model eksperimen yang berbeda, hasilnya tanaman yang mengandung flavonoid telah terbukti memberi efek menguntungkan dalam melawan penyakit diabetes melitus, baik melalui kemampuan mengurangi

penyerapan glukosa maupun dengan cara meningkatkan toleransi glukosa (Brahmachari, 2011).

2.1.4 Afinitas Polifenol

Afinitas adalah kemampuan senyawa untuk mengkarakterisasi reseptor permukaan sel atau jaringan tertentu. Seberapa besar kemampuan afinitas senyawa tergantung bagaimana reseptor sel memberikan respon dalam merubah suatu aktivitas intraseluler (Baker and Stephen, 2007). Senyawa akan mengikat ligan yang terdapat pada reseptor sebagai pasangan atom untuk meneruskan sinyal kedalam sel target (Meng *et al.*, 2011).

Polifenol memiliki kemampuan berinteraksi dengan reseptor yang rendah, hanya 5-10% dari total pemberian polifenol yang langsung diserap saluran pencernaan lalu dimanfaatkan oleh tubuh. Polifenol akan mengalami metabolisme didalam hati, kemudian akan berinteraksi dengan jaringan adiposa, pankreas, otot dan hati yang dimungkinkan mendapat pengaruh dari diabetes melitus (Kim *et al.*, 2016). Senyawa polifenol diketahui dapat membentuk interaksi ikatan kompleks dengan reseptor. Pemberian polifenol menurut Sharifuddin *et al.* (2015), dapat meningkatkan afinitas pengikatan reseptor insulin dan meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel melalui transporter glukosa. Yang *et al.* (2014), mengkonsumsi 3 cangkir teh yang mengandung polifenol dalam sehari dapat menurunkan penyakit diabetes melitus tipe 2.

Interaksi agonis polifenol dengan reseptor mampu menghambat *Protein Tyrosine Phosphatase - 1B*. Energi afinitas polifenol yang lemah mengakibatkan polifenol tidak mampu mempertahankan interaksi agonis dengan reseptor, sehingga peningkatan frekuensi polifenol dimasukkan untuk mempertahankan efek terapeutik polifenol dalam tubuh (Hyun *et al.*, 2014). Afinitas polifenol terhadap reseptor tergantung pada pemberian frekuensi polifenol itu sendiri,

semakin meningkat pemberian frekuensi maka semakin tinggi kemampuan afinitasnya (De Freitas and Mateus, 2001).

2.2 Nutraseutikal

Nutraseutikal adalah bahan pangan yang memberikan manfaat kesehatan secara medis, yang mampu mencegah dan mengobati penyakit (Shahidi, 2012). Nutraseutikal dapat diambil dari berbagai sumber alam yang memberikan manfaat bagi kesehatan. Sumber nutraseutikal dapat diklasifikasikan pada sumber alamnya, kondisi farmakologis, atau sesuai dengan sifat kimiawi. Sumber alam yang didapatkan dari tanaman, hewan, mineral, atau sumber mikroba. Sumber makanan yang digunakan sebagai nutraseutikal semuanya alami dan dapat dikategorikan sebagai serat makanan, probiotik, prebiotik, asam lemak tak jenuh ganda, vitamin, antioksidan, polifenol, serta rempah-rempah. Untuk mencapai tujuan terapi nutraseutikal, maka manfaat dalam bahan pangan dapat mendetoksifikasi tubuh, memberikan vitamin dan mineral, memulihkan pencernaan dengan kebiasaan makan yang sehat. Keuntungan dari bahan nutraseutikal bagi manusia mencakup beberapa hal, yaitu 1) mencegah penyakit, 2) mengobati penyakit, 3) meningkatkan kesehatan, 4) tidak menimbulkan efek samping, 5) serta dapat disajikan bagi individu sesuai kebutuhan khusus (Chauhan *et al.*, 2013).

Fitonutrisi pada dasarnya adalah senyawa kimia pada tanaman dengan aktivitas biologis tertentu dalam menunjang kesehatan manusia. Aktivitas fitokimia yang diharapkan dengan cara sebagai berikut: 1) substrat untuk reaksi biokimia, 2) kofaktor reaksi enzimatik, 3) inhibitor reaksi enzimatik, 4) menyerap yang mengikat dan menghilangkan unsur penyusun yang tidak diinginkan di usus, 5) meningkatkan penyerapan dan atau stabilitas nutrisi penting, 6) faktor pertumbuhan selektif untuk bakteri yang menguntungkan, 7) media fermentasi

untuk bakteri yang menguntungkan, 8) inhibitor bakteri yang merugikan dalam usus, 9) *scavenger* bahan kimia reaktif atau beracun, 10) Ligan yang memberi respon permukaan sel atau reseptor intraselular (Chauhan *et al.*, 2013).

Sargassum sp. memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai bahan nutraseutikal, karena *Sargassum* sp. mengandung senyawa aktif dengan berbagai bioaktivitas (Kelman *et al.*, 2012). Kandungan senyawa bioaktif yang terdapat pada *Sargassum* sp. itu sendiri antara lain vitamin, asam lemak, peptida, polisakarida, dan polifenol yang bermanfaat untuk kesehatan manusia. Contoh dari produk nutraseutikal yang digemari manusia dapat berupa jus (Palanisamy *et al.*, 2017; Pandey *et al.*, 2010).

2.3 Teknologi *Slow Juicer*

Teknologi *slow juicer* dirancang menggunakan *Low Speed Technology System*, yang artinya metode ini sedikit menghasilkan panas akibat gesekan antara bahan dan penggiling yang dirancang untuk memeras agar mendapatkan ekstrak atau filtrat. Teknologi ini dipatenkan agar nutrisi dan rasa dalam buah atau sayuran yang diekstrak tetap maksimal (Hurom, 2010). Dengan adanya teknologi *slow juicer* ini akan memberikan cara baru dan memudahkan manusia untuk mengonsumsi buah atau sayuran. Cara kerja *slow juicer* adalah dengan memisahkan ekstrak dan ampas buah atau sayuran (Lee *et al.*, 2012).

Mengonsumsi bahan segar dalam jumlah yang banyak untuk mendapatkan kandungannya yang dibutuhkan oleh tubuh tampaknya agak sulit karena volume yang besar. Penggunaan *slow juicer* untuk mengonsumsi berbagai bahan segar menjadi cara yang tepat untuk memenuhi asupan gizi dalam bentuk minuman serta diduga dapat meningkatkan kandungan senyawa bioaktif dari bahan segar tersebut (Cempaka *et al.*, 2014). Menurut Kumar *et al.* (2015), proses penggilingan menggunakan *slow juicer* dapat mengoptimalkan

pengeluaran polifenol yang terdapat di dinding sel *Sargassum* sp. Disisi lain, komponen bioaktif seperti polifenol, flavonoid, dan tanin memiliki sifat yang tidak tahan terhadap suhu tinggi (Handayani *et al.*, 2016), oleh karena itu dilakukan ekstraksi menggunakan *slow juicer* untuk mempertahankan kandungan komponen bioaktif yang tidak tahan terhadap suhu tinggi.

Ekstraksi menggunakan *slow juicer* pada dasarnya didapatkan hasil berupa intisari (Cempaka *et al.*, 2014), hal ini memberikan tingkat kealamian yang maksimal dari produk jus tersebut. Berdasarkan penelitian Harzallah *et al.* (2016), menunjukkan bahwa ekstraksi dengan metode jus dapat menghasilkan senyawa polifenol, flavonoid, dan tanin. Senyawa-senyawa tersebut dapat dijadikan sebagai indikator aktivitas antioksidan dalam bahan pangan. Penggunaan *slow juicer* sebagai metode ekstraksi dapat menghasilkan senyawa polifenol dan flavonoid yang lebih tinggi dibanding metode *blender* (Pyo *et al.*, 2014).

Proses mesin *slow juicer* menurut Cempaka *et al.* (2014), cara *slow juicer* dalam memotong bahan secara vertikal dan proses penekanan bahan menyebabkan ampas dan sari terpisah, hal itu dapat dilihat dari kadar air yang terdapat dalam ampas sangat sedikit. Pada penelitian Septiana dan Asnani (2012), hasil uji kualitatif fitokimia *Sargassum* sp. menggunakan pelarut air (polar) terdeteksi kandungan senyawa flavonoid, tanin, saponin, dan terpenoid. Hal ini diduga struktur dari flavonoid maupun saponin mempunyai bagian yang bersifat polar maupun non polar dengan bagian yang hampir sama. Ekstraksi menggunakan *slow juicer* tidak merusak kandungan total fenol, dikarenakan pada ekstraksi ini tidak terjadi peningkatan suhu selama proses ekstraksi (Dewi dan Dominika, 2008).

2.4 Diabetes Melitus

2.4.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin. Pola hidup masyarakat saat ini yang gemar mengonsumsi makanan cepat saji mengakibatkan perkembangan penyakit diabetes melitus semakin meluas, hal ini dikarenakan asupan gizi dan keseimbangan gizi pada makanan cepat saji tidak sesuai yang dibutuhkan oleh tubuh (Yassa and Tohamy, 2014). Pada tahun 2013, jumlah penderita diabetes melitus mencapai lebih dari 382 juta orang di seluruh dunia, dan diperkirakan akan meningkat hingga 500 juta orang penderita pada tahun 2030 (Barde *et al.*, 2015). Indonesia berada peringkat ke 7 dunia dengan jumlah penderita diabetes melitus sebanyak 8,5 juta jiwa. Tahun 2030, jumlah penderita diabetes melitus diprediksi akan meningkat menjadi 12 juta jiwa (Shaw *et al.*, 2010).

Menurut Anonymus (2017), diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Insulin merupakan hormon protein yang dihasilkan oleh sel β -Langerheans di kelenjar pankreas. Insulin berfungsi sebagai reseptor sel untuk menerima glukosa. Akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya, glukosa tidak akan dijadikan energi bagi sel sehingga kadar glukosa dalam darah akan meningkat (Hartanti, 2013). Kadar insulin normal menurut Brandt *et al.* (2000), adalah $\leq 5,5$ mIU/L.

Gejala yang dikeluhkan pada penderita diabetes melitus yaitu penurunan berat badan, polifagia (rasa lapar dan keinginan makan yang berlebihan), poliuria (buang air kecil berlebihan dan sering), polidipsia (rasa haus yang berlebihan). Pada diabetes melitus yang diakibatkan resistensi insulin, konsentrasi glukosa

dialiran darah yang tidak dapat masuk kedalam sel menyebabkan sel mengalami kelaparan. Okon *et al.* (2012), individu yang mengalami diabetes melitus mengalami penurunan berat badan karena sel tidak mampu memanfaatkan glukosa untuk dijadikan energi. Keadaan tersebut akan mempengaruhi aktivitas di jalur glukoneogenik, dimana jaringan adiposa akan memecah lemak dan protein otot untuk produksi energi di jalur glukoneogenik, sehingga massa otot menjadi berkurang. Sedangkan akibat banyaknya makan pada penyandang diabetes melitus karena glukosa tidak dapat masuk kedalam sel untuk dijadikan energi, sehingga sel akan mengalami kelaparan yang akan mengaktifkan pusat kenyang untuk mengirim sinyal bahwa tubuh memerlukan makanan. Dalam hal ini hipotalamus dalam otak yang menjadi pengatur tubuh untuk makan jika adanya rangsangan rasa lapar. Selanjutnya poliuria pada penyandang diabetes melitus berhubungan dengan kadar glukosa darah yang tinggi. Apabila glukosa darah tidak terserap kedalam sel maka kadar glukosa di aliran darah semakin tinggi, kelebihan glukosa darah ini akan dikeluarkan melalui urin, keadaan ini disebut diuresis osmotik. Untuk mengurangi kadar glukosa darah, maka ginjal menghasilkan urin dalam jumlah yang berlebihan, yang kemudian penyandang diabetes melitus akan sering buang air kecil (Erwin *et al.*, 2013). Berkurangnya air dalam tubuh yang berlebih akibat eksresi glukosa dalam bentuk urin, mengakibatkan tubuh mengalami dehidrasi, yang kemudian pusat haus akan diaktifkan sehingga penyandang diabetes melitus membutuhkan konsumsi air minum yang berlebih (polidipsia) (Okon *et al.*, 2012).

Diabetes melitus adalah suatu sindrom klinik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemik (glukosa puasa \geq mg/dL atau postprandial \geq 200 mg/dL atau glukosa sewaktu \leq 200 mg/dL) (Anonymus, 2017). Diagnosa penyandang diabetes melitus secara umum dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Diabetes melitus

1. Gula darah puasa ≥ 126 mg/dL Puasa: tidak mengonsumsi sumber kalori paling tidak selama 8 jam
2. Gula darah 2 jam ≥ 200 mg/dL pada uji toleransi gula secara oral Tes toleransi glukosa oral (TTGO) yaitu pengujian 75 g glukosa anhidrat yang dilarutkan dalam air
3. Gejala diabetes dengan konsentrasi glukosa darah ≥ 200 mg/dL Gejala diabetes: poliuria, polidipsi, kehilangan berat badan

Sumber : Anonymus (2017).

Diabetes melitus secara umum dapat dibedakan menjadi 2 macam, yaitu diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2, namun lebih jelasnya klasifikasi diabetes melitus dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Diabetes melitus

1. Diabetes melitus tipe 1 (Destruksi sel, umumnya mengarah kepada defisiensi insulin absolut) - <i>Immune mediated</i> - Idiopathik
2. Diabetes melitus tipe 2 (dari predomnan resistensi insulin dengan defisiensi insulin relative hingga predomnan efek sekresi dengan resistensi insulin)
3. Diabetes melitus tipe lain - Defek genetik dari fungsi sel β - Defek genetik kerja insulin - Penyakit eksokrine pankreas - Imbas obat atau zat kimia - Infeksi - Endokrinopati - Sindron genetik lainnya yang kadang berhubungan dengan diabetes melitus
4. Diabetes melitus Gestasional

Sumber : Anonymus (2017)

Ada beberapa klasifikasi diabetes melitus yang dibedakan berdasarkan penyebab, perjalanan klinik dan terapinya. Menurut Anonymus (2017), dilihat dari etiologisnya diabetes melitus dibagi menjadi empat jenis. Klasifikasi ini telah disahkan oleh WHO, yaitu: diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional (diabetes kehamilan), dan diabetes melitus tipe lainnya. Diabetes melitus tipe 1 adalah kelainan sistemik akibat gangguan metabolisme glukosa yang ditandai dengan hiperglikemia kronis. Keadaan tersebut disebabkan

kerusakan sel beta pankreas baik oleh proses autoimun maupun idiopatik sehingga produksi insulin berkurang bahkan terhenti (Pulungan dan Herqutanto, 2009). Tipe ini sering disebut *insulin dependent diabetes melitus* (IDDM) karena pasien harus membutuhkan insulin dan sampai saat ini belum dapat disembuhkan (Gunawan, 2007). Diabetes melitus tipe 1 biasanya terjadi pada anak-anak atau masa dewasa muda, prevalensinya kurang lebih 5%-10% penderita dari kasus. Individu yang kekurangan insulin hampir atau secara total dikatakan juga sebagai diabetes "*juvenile onset*" atau "*insulin dependent*" atau "*ketosis prone*" karena tanpa insulin terjadi kematian dalam beberapa hari yang disebabkan oleh ketoasidosis (Sudoyo *et al.*, 2009). Genetik dan lingkungan sangat berperan pada terjadinya diabetes melitus tipe 1. Walaupun hampir 80% penderita diabetes melitus tipe 1 tidak mempunyai riwayat keluarga dengan penyakit sama. Faktor genetik berhubungan dengan HLA (*Human Leucocyte Antigen*) tertentu yang berperan sebagai faktor kerentanan. Lingkungan (infeksi virus, toksin, dll) akan memicu seseorang yang rentan yang menimbulkan diabetes melitus tipe 1 (Anonymus., 2017).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan 90% dari kasus diabetes melitus yang dikenal sebagai *non-insulin dependent* diabetes melitus. Bentuk diabetes melitus ini bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin, defisiensi insulin relatif sampai defek sekresi insulin (John, 2006). Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit metabolisme yang dikategorikan terutama akibat berkurangnya sensitivitas insulin, disfungsi sel β -pankreas, dan peningkatan produksi glukosa hati. Disfungsi metabolik pada diabetes melitus tipe 2 juga merupakan produk dari penurunan efektivitas glukosa atau kemampuan glukosa untuk mengangkut dirinya sendiri dengan efek aksi massa. Inti dari kondisi metabolik ini adalah metabolisme glukosa dan lipid yang berubah akibat efek kombinasi resistensi insulin pada jaringan otot, hati, ginjal, dan jaringan adiposa. Hiperglikemia yang dihasilkan adalah penyebab

utama komplikasi sekunder yang terkait dengan diabetes melitus tipe 2 (Mackenzie and Elliot, 2014).

Macam-macam diabetes melitus selain diabetes melitus tipe 1 dan diabetes melitus tipe 2, terdapat juga diabetes melitus tipe lain dan diabetes melitus gestasional (Trisnawati dan Setyorogo, 2013). Diabetes melitus tipe lain akibat defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, kesalahan diagnosis, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain (Ndraha, 2014). Diabetes melitus gestasional merupakan hiperglikemia yang diderita selama masa kehamilan (Law and Hua, 2017). Sekresi insulin pada awal kehamilan masih terbilang normal. Pada minggu ke-20 kehamilan, sensitifitas jaringan terhadap insulin akan berkurang, dan semakin berkurang pada triwulan ketiga (Bortolon *et al.*, 2016). Perempuan yang didiagnosis menderita diabetes melitus gestasional mengalami peningkatan kadar glukosa darah secara substansial (Yang *et al.*, 2017). Pada saat kehamilan, akan menyebabkan peningkatan risiko yang membuat ibu dan anak akan menderita diabetes melitus tipe 2 di masa yang akan datang (Fetita *et al.*, 2006).

Hiperglikemia adalah tahap awal seseorang menderita diabetes melitus. Banyak faktor yang mengakibatkan seseorang menderita hiperglikemia, yaitu lama menderita hiperglikemia, kadar lemak darah, umur dan hipertensi (Darmawan *et al.*, 2011). Hiperglikemia adalah tingginya kadar glukosa dalam darah yang berada diatas normal, yang tingkatannya diatur oleh hormon insulin yang diproduksi kelenjar pankreas, akibat meningkatnya glukoneogenesis dan glikogenolisis (Erwin *et al.*, 2013). Keadaan ini terjadi akibat gangguan insulin dan atau terjadi resistensi insulin (Apriani *et al.*, 2011). Hal ini akan berdampak buruk bagi tubuh, karena menyebabkan gangguan fungsi imun, berisiko terkena infeksi, gangguan

sistem kardiovaskuler, trombosis, inflamasi, disfungsi endotel, stres oksidatif, bahkan kerusakan otak (Anonymus, 2017)

2.4.2 Agen Antihiperglikemia

Perawatan bagi penyandang diabetes melitus tipe 2 yaitu dengan cara perencanaan pola makanan atau terapi nutrisi medis yang diikuti dengan olahraga teratur, namun bila perawatan dengan cara tersebut masih dirasa belum menemui hasil optimal atau kurang efektif untuk mengontrol kadar glukosa dalam darah, maka diperlukan penggunaan obat hipoglikemik oral (OHO) untuk membantu menurunkan kadar glukosa dalam darah (Sari *et al.*, 2008). Golongan OHO menurut BPOM (2010), OHO terdiri dari beberapa golongan: golongan sulfonilurea, golongan biguanid, golongan analog meglitinid, golongan penghambat alfa glukosidase, golongan tiazolidindion, golongan penghambat dipeptidil peptidase tipe 4. Golongan biguanida merupakan golongan OHO yang banyak diberikan kepada seseorang penyandang diabetes melitus tipe 2 yang mengalami obesitas (Katzung, 2007).

Metformin merupakan OHO jenis golongan biguanida yang mampu menurunkan kadar glukosa dalam darah. Mekanisme kerja obat golongan biguanid atau metformin adalah menurunkan *hepatic glucose output* dan menurunkan kadar glukosa darah dengan mengurangi produksi glukosa di dalam hati dan memperbaiki sensitifitas reseptor untuk pengambilan glukosa di dalam jaringan perifer. Cara kerja metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah juga tidak bergantung dari sel β -pankreas yang berfungsi (Katzung, 2007). Metformin mampu bekerja didalam tubuh hingga 6-8 jam, namun efek samping dari penggunaan metformin pada penderit diabetes melitus tipe 2 dapat menyebabkan diare, mual, muntah, kembung pada abdominal, kram atau nyeri pada abdominal, dan flatulensi akibat rasa mulas (Athiyah *et al.*, 2014).

2.4.3 *Receptor Advanced Glycation End-product (RAGE)*

Advanced Glycation End-products (AGE), dikenal juga sebagai *glucotoxins*, merupakan kelompok senyawa yang sangat teroksidasi dan terlibat dalam penyebab diabetes dan sejumlah penyakit kronik lain. AGE terbentuk melalui proses non-enzimatik penambahan gula tereduksi pada asam amino bebas dari protein, lemak, dan asam nukleat. Terdapat beberapa jalur pembentukan AGE, antara lain reaksi glukosa dan kelompok amino bebas membentuk produk perantara yang bersifat *reversible*, yaitu *Schiff base* dan *Amadori product* (HbA1c), sebelum akhirnya membentuk AGE yang *irreversible* (Huebschmann *et al.*, 2006). Proses ini pertama kali diidentifikasi pada tahun 1912 dan dikenal sebagai reaksi Maillard atau “*browning*” terkait dengan perubahan warna menjadi coklat kekuningan. Mekanisme lain pembentukan AGE adalah jalur “*carbonyl stress*”, proses oksidasi gula dan/atau lemak membentuk senyawa perantara *dicarbonyl*, kelompok *carbonyl* yang sangat reaktif ini berikatan dengan asam amino membentuk AGE (Huebschmann *et al.*, 2006; Peppas *et al.*, 2003). Mekanisme pembentukan AGE serta interaksi AGE dengan RAGE dapat dilihat pada Lampiran 21.

AGE mampu merusak DNA baik secara langsung maupun dengan adanya radikal bebas melalui aktivasi *Receptor Advanced Glycation End-products* (RAGE). Pengikatan AGE ke RAGE mengaktifkan sejumlah jalur yang terlibat dalam pengembangan komplikasi diabetes, terutama penyakit ginjal, pembuluh darah, dan mata. RAGE adalah reseptor transduksi sinyal yang dimiliki oleh kelompok superfibi imunoglobulin (Soldatos and Cooper, 2008; Paavonen *et al.*, 2008; Gonsalves *et al.*, 2012; Shariffudin *et al.*, 2015).

Interaksi AGE dengan RAGE pada diabetes melitus juga dapat meningkatkan ROS yang merusak endotel. Pada diabetes melitus, terjadi

hiperglikemia persisten yang meningkatkan produksi radikal bebas atau *reactive oxygen species* (ROS) di semua jaringan akibat autooksidasi glukosa, glikosilasi protein, jalur poliol (sorbitol), aktivasi MAPK, dan aktivasi protein kinase C (Loeb *et al.*, 2005). Radikal bebas adalah suatu senyawa atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan dalam orbitalnya, dapat berdiri sendiri sehingga sangat tidak stabil dan sangat reaktif dan mempengaruhi sel atau jaringan sekitarnya. Hal ini dikarenakan banyaknya radikal bebas daripada antioksidan yang terdapat dalam tubuh (Sharifuddin *et al.*, 2015). Proses pembentukan ROS dikenal dengan stres oksidatif, meningkat seiring dengan peningkatan peroksidasi lipid dan oksidasi protein, baik pada diabetes tipe 1 maupun tipe 2 (Cederberg *et al.*, 2001).

Hiperglikemia dapat meningkatkan ekspresi RAGE aorta akibat akumulasi AGE yang berlebihan, hal ini dapat memicu timbulnya penyakit aterosklerosis (Sun *et al.*, 1998). Akumulasi AGE di berbagai jaringan merupakan sumber utama radikal bebas sehingga mampu berperan dalam peningkatan stres oksidatif serta terkait dengan patogenesis komplikasi diabetes (Setiawan dan Suhartono, 2005). Sebuah penelitian telah membuktikan bahwa lesi aterosklerosis memiliki kandungan AGE tinggi. Reaksi silang antara AGE dengan matriks protein pada endotel akan mengakibatkan turunnya elastisitas, gangguan pada kolagen tipe IV dan laminin. Reaksi silang ini akan mengakibatkan LDL dapat masuk ke sub-endotel untuk dioksidasi oleh monosit. Selain itu, interaksi antara AGE dengan RAGE akan mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskuler, migrasi monosit dan limfosit ke dalam intima, serta gangguan relaksasi vaskuler yang dipicu endotelium (Al-Farabi, 2013). Pada pasien diabetes tipe 1, gagal jantung berkorelasi dengan aterosklerosis koroner, kontrol glikemik yang buruk, dan peningkatan AGE (Steine *et al.*, 2007). Pada penderita diabetes tipe 2, elevasi

AGE serum berkorelasi dengan derajat keparahan penyakit jantung koroner dan mikroangiopati (Kiuchi *et al.*, 2001).

Retinopati merupakan penyebab umum kerusakan mata yang dialami oleh penyandang diabetes melitus. Hal ini dapat terjadi karena akumulasi AGE berdampak pada kelainan dinding kapiler retina seperti penebalan membran basal kapiler, meningkatkan permeabilitas kapiler dan kebocoran vaskular, apoptosis perisit, dan akhirnya mengakibatkan kematian sel endotel. Hiperglikemia merangsang peningkatan ekspresi RAGE pada perisit dan sel endotel yang menyebabkan kerusakan perisit. Kerusakan perisit menyebabkan kerusakan vaskular dan struktur retina (Ndraha, 2014; Khangholi *et al.*, 2015). Meningkatnya ekspresi RAGE pada mata menunjukkan adanya peningkatan akibat akumulasi AGE dan peningkatan aktivitas aldosis reduktase akibat hiperglikemia (Zong *et al.*, 2011). Aldosis reduktase adalah enzim pengendali utama dalam jalur poliol yang terlibat dalam patogenesis berbagai komplikasi vaskular terkait diabetes karena peningkatan konsentrasi sorbitol dan ROS (Shariffudin *et al.*, 2015).